

• 综述 •

线粒体功能障碍在脓毒症获得性肌无力中作用的研究进展

常秀君^{1,2} 国肇轩^{1,3} 方嘉裕^{1,3} 覃弦^{1,3} 曾帆¹ 兰蕴平¹¹ 电子科技大学附属医院(四川省人民医院)重症医学中心,成都 610072; ² 成都中医药大学医学与生命科学学院,成都 610075; ³ 电子科技大学医学院,成都 610054

通信作者: 兰蕴平, Email: ashley.lan@uestc.edu.cn

【摘要】 脓毒症获得性肌无力(SAW)是危重症患者的常见并发症,其机制研究与干预策略目前仍存在显著不足。SAW 不仅会延长脓毒症患者机械通气时间和住院时间,还与病死率密切相关。即使这些 SAW 患者幸存下来,出院后也伴随长期的躯体功能障碍,导致生活质量下降。近年来发现,持续的线粒体功能障碍可能是 SAW 发生发展的关键病理生理基础,主要包括线粒体质量控制(MtQC)失衡、氧化磷酸化(OXPHOS)受损、氧化应激加剧、Ca²⁺ 调节紊乱及其介导的多种肌纤维损害 5 个方面。本文系统阐述了线粒体功能障碍在 SAW 发病中的核心作用,并基于这些机制,探讨通过调节线粒体功能改善 SAW 的潜在治疗策略,包括抑制线粒体氧化应激、调整营养支持结构、补充肌肉间充质干细胞等,为 SAW 的机制研究和临床干预提供重要的理论框架,并特别强调了线粒体靶向治疗在改善脓毒症患者不良预后方面的转化价值。

【关键词】 线粒体; 脓毒症获得性肌无力; 氧化应激; 线粒体 DNA**基金项目:** 四川省中医药管理局中医药科研专项(2024MS190); 四川省干部保健科研项目(川干研 2023-208); 四川省科技计划项目(2023YFS0134)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250724-00700

Research advances on the role of mitochondrial dysfunction in sepsis-acquired weaknessChang Xiujun^{1,2}, Guo Zhaoxuan^{1,3}, Fang Jiayu^{1,3}, Qin Xian^{1,3}, Zeng Fan¹, Lan Yunping¹¹Critical Care Medicine Center, Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China (Sichuan Provincial People's Hospital), Chengdu 610072, China; ²College of Medicine and Life Science, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China; ³School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, China

Corresponding author: Lan Yunping, Email: ashley.lan@uestc.edu.cn

【Abstract】 Sepsis-acquired weakness (SAW) is a common complication in critically ill patients, yet significant gaps remain in both mechanistic understanding and therapeutic interventions for this condition. SAW not only prolongs the duration of mechanical ventilation and hospitalization but is also closely associated with increased mortality. Even if these SAW patients survive, they often experience long-term physical dysfunction after hospital discharge, leading to diminished quality of life. Emerging evidence suggests that sustained mitochondrial dysfunction may constitute a pivotal pathophysiological basis for the development and progression of SAW, primarily encompassing five key aspects: dysregulated mitochondrial quality control (MtQC), impaired oxidative phosphorylation (OXPHOS), exacerbated oxidative stress, disrupted Ca²⁺ homeostasis, and their mediation of diverse myofiber injuries. This article systematically elucidates the central role of mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of SAW. Furthermore, we explore potential therapeutic strategies targeting mitochondrial function, including mitigating mitochondrial oxidative stress, optimizing nutritional support, and supplementing with muscle-derived mesenchymal stem cells. These insights provide a critical theoretical framework for understanding SAW mechanisms and developing clinical interventions, with particular emphasis on the translational value of mitochondrial-targeted therapies in improving outcomes for septic patients.

【Key words】 Mitochondria; Sepsis-acquired weakness; Oxidative stress; Mitochondrial DNA**Fund program:** Sichuan Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine Scientific Research Project of Traditional Chinese Medicine (2024MS190); Sichuan Provincial Healthcare Research Project for Officials (Chuanganyan 2023-208); Sichuan Provincial Science and Technology Program (2023YFS0134)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250724-00700

脓毒症是由宿主对感染的反应失调所导致的危及生命的器官功能障碍^[1]。全球流行病学数据显示,目前约有 3 150 万例脓毒症患者,其中重症脓毒症患者达 1 940 万例,相关死亡人数约 530 万^[2]。研究表明,60%~75% 急诊科收治的符合脓毒症诊断标准的患者在出院时并未得到明确诊断^[3]。因此,脓毒症患者的实际人数被严重低估。脓毒症患者伴随严重的不良预后,约 1/3 在确诊后 1 年内死亡^[4],大约

30% 在出院后 30 d 内因各种原因再次入院,其再感染风险较普通人群升高约 3 倍,另有 16.7% 遗留了显著的身体功能或认知障碍^[5]。这些持久的不良预后与重症监护病房获得性肌无力(intensive care unit-acquired weakness, ICU-AW)紧密相关。

ICU-AW 是危重症患者在患病期间出现的一种全身性肌无力综合征,是一种无法用其他原因解释的并发症^[6],脓

毒症患者发生 ICU-AW 被称为脓毒症获得性肌无力 (sepsis-acquired weakness, SAW)。SAW 的发病率为 40% ~ 75%, 其典型的临床特征为全身性、对称性、弛缓性肌无力, 腱反射减弱或消失, 主要累及肢体和呼吸肌肌群, 通常不累及面部和眼部肌肉^[7]; 影像学评估为 L3 或 L4 椎体水平横截面肌肉面积减少^[8], 骨骼肌指数下降 (骨骼肌指数 = 肌肉面积 / 身高²)^[9]; 组织病理学表现为骨骼肌横截面积减小伴肌纤维萎缩^[10]。SAW 与脓毒症患者脱机困难^[11]、住院时间长、病死率高^[9, 12-13]及远期功能障碍密切相关。这些 SAW 患者出院后在体力劳动、运动能力和肌肉力量方面都明显减弱, 生活质量下降^[14]。

目前, 关于 SAW 的具体发病机制仍未完全阐明, 尚缺乏有效的防治手段。传统观点认为, 脓毒症能够引起负能量平衡 (能量消耗超过能量摄入)^[15-16], 这是激活骨骼肌中蛋白水解的主要途径^[17], 可导致持续的肌肉质量损失。近年来, 越来越多的证据将线粒体功能障碍置于 SAW 发病机制的核心地位^[18]。然而, 针对线粒体功能在 SAW 中作用的研究进展尚缺乏全面总结, 如线粒体质量控制 (mitochondrial quality control, MtQC) 途径、氧化磷酸化 (oxidative phosphorylation, OXPHOS)、氧化应激平衡等关键过程在脓毒症骨骼肌中如何发生发展, 最终导致肌纤维损伤, 这一“链条式”机制尚有待系统梳理。现聚焦于线粒体的精细调控机制, 旨在为揭示 SAW 的本质提供更加深入的见解, 并探讨以其为靶点治疗策略的潜在价值与挑战。

1 SAW 中线粒体的病理生理学变化

有研究者在脓毒症小鼠模型中发现, 即使摄入足够的营养, 其脓毒症线粒体仍存在持续的损伤^[19]。形态学分析显示, 与健康对照组相比, 脓毒症组骨骼肌线粒体结构异常, 表现为线粒体肿胀、嵴结构破坏等变性变化, 并伴有体积缩小、密度增加等病理现象^[12, 20-22]; 定量研究进一步证实, 脓毒症骨骼肌中线粒体总量减少约 30%^[23], 其中具有正常功能的线粒体数量显著减少, 同时蓄积了大量功能异常的线粒

体^[18, 24]。这些发现强烈提示, 持续存在的线粒体功能障碍可能是 SAW 的关键病理生理基础, 其重要性超越了单纯的肌纤维萎缩。蛋白质组学与代谢组学分析提供了分子层面的证据: SAW 表现为线粒体相关代谢通路整体性损伤、抗氧化防御系统功能衰竭等特征^[25]。更加值得关注的是, 在脓毒症骨骼肌线粒体功能未得到有效改善的情况下, 仅针对肌肉质量恢复的干预措施难以改善肌肉质量^[26]。基于上述证据, 现以线粒体功能为切入点, 详细阐述 SAW 中 MtQC 失衡、OXPHOS 受损、氧化应激加剧、钙稳态紊乱, 及其进一步触发肌纤维损伤的病理生理学改变。SAW 中过度释放的线粒体活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 被认为是加速脓毒症骨骼肌蛋白水解的关键上游信号分子。线粒体功能障碍在脓毒症不同肌群中的病理生理学变化见表 1。

1.1 MtQC 失衡: 骨骼肌是机体高代谢组织器官, 其生理功能依赖于 MtQC 系统。机体通过精确调控线粒体生物发生、形态动力学和选择性自噬三大机制, 共同维持肌纤维内线粒体稳态。SAW 中 MtQC 系统呈现显著失衡, 表现为线粒体生物发生障碍、动力学紊乱和自噬缺陷。

1.1.1 线粒体生物发生障碍: 线粒体生物发生是一种肌纤维通过合成新的线粒体以维持能量稳定的过程, 其核心调控主要依赖于过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α , PGC-1 α) 与线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 的协调作用。在这个过程中, PGC-1 α 如同“乐团指挥”, mtDNA 如同“乐谱”, PGC-1 α 是上游调控枢纽, 通过间接调控 mtDNA 增加其拷贝数及转录活性, 从而促进线粒体基因组编码的呼吸链蛋白合成^[42]。SAW 发生时, 线粒体生物发生被显著抑制, 表现为骨骼肌 PGC-1 α 表达水平降低^[19, 23, 27-28, 35-36, 38, 43]和 mtDNA 损伤^[19, 27-28, 38]。mtDNA 损伤与氧化应激有关^[36]。转录组学分析显示, 线粒体三羧酸 (tricarboxylic acid, TCA) 循环关键酶和电子传递链 (electron transport chain, ETC) 复合物转录编码组分的丰度降低^[12], 这些病理学改变导致线粒

表 1 线粒体功能障碍在 SAW 不同肌肉群中的病理生理学变化

线粒体功能障碍	呼吸肌群中的病理生理学变化	肢体运动肌群中的病理生理学变化
MtQC 失衡		
线粒体生物发生抑制	膈肌 PGC-1 α 表达下降 ^[23, 27]	胫骨前肌 ^[28] 、比目鱼肌 ^[19] PGC-1 α 和 mtDNA 下降
线粒体动力学紊乱	暂无相关研究	胫骨前肌线粒体动力学蛋白表达异常 ^[29]
线粒体自噬缺陷	膈肌线粒体自噬水平不变或下调 ^[30]	腓肠肌线粒体自噬水平不变或下调 ^[30] ; 胫骨前肌线粒体自噬水平下降 ^[31]
线粒体 OXPHOS 受损	膈肌 MMP 下降 ^[32] ; 膈肌 ETC 复合体活性抑制 ^[23, 27] ; 膈肌 ATP 下降 ^[33-34]	胫骨前肌 MMP 下降 ^[31] ; 趾长伸肌 ^[18] 、比目鱼肌 ^[19] 、腓肠肌 ^[35] ETC 复合体活性抑制; 胫骨前肌 ^[12] 、腓肠肌 ^[12, 36-37] ATP 下降
线粒体氧化应激加剧	膈肌 ROS 水平升高 ^[20, 22] , 顺乌头酸酶活性下降 ^[32-34] ; 膈肌 Nrf2 ^[22] 、HO-1 ^[22] 、SOD ^[23, 27] 、CAT ^[27] 降低; 膈肌 MDA 蓄积 ^[22]	腓肠肌 ^[36-37] 、胫骨前肌 ^[31] 、趾长伸肌 ^[38] ROS 水平升高; 腓肠肌 SOD、CAT、GSH-Px 下降, MDA 蓄积 ^[37]
线粒体钙稳态紊乱	暂无相关研究	胫前肌 MICU1 表达下降 ^[39-40]
线粒体触发肌纤维损伤	膈肌 caspase-3 升高, 引发肌纤维凋亡 ^[20]	后肢肌肉组织肌纤维铁死亡 ^[21, 41]

注: SAW 为脓毒症获得性肌无力, MtQC 为线粒体质量控制, PGC-1 α 为过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助激活因子 1 α , mtDNA 为线粒体 DNA, OXPHOS 为氧化磷酸化, MMP 为线粒体膜电位, ETC 为电子传递链, ATP 为三磷酸腺苷, ROS 为活性氧, Nrf2 为核因子 E2 相关因子 2, HO-1 为血红素加氧酶-1, SOD 为超氧化物歧化酶, CAT 为过氧化氢酶, MDA 为丙二醛, GSH-Px 为谷胱甘肽过氧化物酶, MICU1 为线粒体钙摄取蛋白 1, caspase-3 为天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3

体数量减少,线粒体损伤比例升高,OXPHOS 功能受损。此外,脓毒症时,骨骼中线粒体外膜完整性被破坏,进而导致 mtDNA 泄漏至胞质并释放入血,作为一种损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)到达全身组织,激活细胞中的模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR),从而造成组织器官再损伤^[43]。已有实验证据表明,上调 PGC-1 α 的表达或活性能够有效促进线粒体稳态的维持,改善 SAW^[28]。

1.1.2 线粒体动力学紊乱:线粒体动力学是指线粒体通过持续的融合和分裂过程,动态调节其形态、数量及功能平衡的生物学机制,这一精细的调控对于维持骨骼肌生存至关重要。蛋白质组学研究显示,脓毒症合并制动状态可显著改变骨骼中线粒体动力学的关键调控蛋白^[29]。提示脓毒症可能通过影响线粒体融合-分裂平衡,导致线粒体功能异常,制动可能加剧这一过程,促进受损的线粒体蓄积。然而,目前关于脓毒症呼吸肌肌群线粒体动力学与 SAW 关系的研究较少,需要进一步探究其具体分子机制。

1.1.3 线粒体自噬缺陷:线粒体自噬是一种特异性识别并清除受损或功能障碍的线粒体的过程,在维持骨骼肌代谢稳态、能量供应及细胞存活中发挥着重要的作用。在生理条件下,骨骼肌通过调控线粒体自噬的关键通路,如 PTEN 诱导假定激酶 1/帕金蛋白(PTEN induced kinase 1/parkin protein, PINK1/Parkin)通路,从而确保线粒体的正常更新与功能完整性。然而,在 SAW 动物模型中,膈肌和肢体肌群线粒体自噬都出现受损,导致功能障碍的线粒体异常积累^[30-31]。值得关注的是,通过腺病毒载体介导 Parkin 过表达可显著提升线粒体自噬活性,从而改善脓毒症骨骼肌线粒体质量,最终缓解 SAW^[35]。

1.2 线粒体 OXPHOS 受损:众所周知,骨骼肌占人体总体质量的 40%~45%,是人体最大的代谢器官之一,其生理功能高度依赖于 OXPHOS 的持续供能。与其他器官相比,骨骼肌需要三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)快速供能,从而保证人体静息状态下的姿势维持和活动状态下的剧烈运动^[44]。在正常情况下,OXPHOS 可通过 ETC 质子泵建立线粒体膜电位(mitochondrial membrane potential, MMP),再通过三磷酸腺苷合酶,利用 MMP 势能驱动 ATP 合成。O₂ 作为最终的电子受体,在复合体 IV 处接受电子,并被还原为 H₂O,从而确保这个过程中持续不断的电子流和整个 OXPHOS 过程的顺利进行;任一环节异常,如 ETC 活性下降、MMP 破坏、ATP 合成减少或缺氧,均可导致骨骼肌能量危机。脓毒症可引发骨骼肌 OXPHOS 严重受损^[36, 45],其特征性改变包括:① 质子泄漏,使线粒体内膜两侧质子浓度梯度被破坏,并减弱化学渗透势能,导致 MMP 显著降低^[31, 36];② ETC 复合体(I~IV)活性受到显著抑制^[18-19, 23, 27, 35, 46];③ 脓毒症引发全身器官灌注不足,导致骨骼肌线粒体氧消耗下降^[23, 32-34],使 O₂ 这一最终电子受体匮乏,ETC 功能受阻,质子梯度无法维持。经过这些病理学改变,最终导致 ATP 合成效率急剧下降^[12, 31-34, 36-37]。即使脓毒症幸存者肌肉质量部分恢复,其线

粒体超微结构异常(如嵴结构紊乱)和 ETC 缺陷仍然长期存在^[26]。上述研究证据充分表明,OXPHOS 受损是 SAW 发展的重要机制。因此,改善 OXPHOS 的功能(如补充 ETC 辅因子和线粒体靶向氧载体)可能会成为未来治疗 SAW 的新策略。

1.3 线粒体氧化应激加剧:在生理状态下,骨骼肌线粒体氧化应激是一个精确的调控过程,表现为 ROS 生成与清除的动态平衡,而且这一平衡依赖于抗氧化系统的调节和细胞代谢的需求^[47]。ROS 是一把“双刃剑”,在生理浓度下参与细胞信号转导、病原体清除、组织修复、炎症反应等生理过程,而当其超过阈值且抗氧化防御不足时,将会损伤肌纤维,而线粒体则是 ROS 的主要产生场所^[48]。在 SAW 的病理进程中,氧化应激的加剧表现为显著的氧化-抗氧化系统失衡^[29, 49]。目前已有多项研究证实,在脓毒症状态下,骨骼肌 ROS 水平显著升高^[20, 22, 31, 36-38]。其中,线粒体超氧化物的累积使顺乌头酸酶失活,从而导致脓毒症骨骼肌中顺乌头酸酶的活性下降^[32-34]。同时伴随抗氧化防御系统的全面抑制:核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)信号通路活性降低^[22],血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)表达下调^[22],超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)^[37] 尤其 SOD2^[23, 27]、SOD3^[27]、过氧化氢酶(catalase, CAT)^[27, 37]、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)活性减弱^[37]。这种氧化-抗氧化失衡直接导致脂质过氧化产物丙二醛(malondialdehyde, MDA)在骨骼肌中异常升高^[22, 37]。与后肢骨骼肌比较,膈肌表现出更强的氧化应激抵抗能力,这可能与其基础抗氧化酶活性较高有关^[50]。这些发现提示,氧化应激的肌群差异性可能是 SAW 中呼吸肌和肢体肌群受累程度不同的重要机制。

骨骼肌中 ROS 过度蓄积不仅会直接损害肌纤维,还可作为上游信号分子直接激活蛋白质水解,导致肌肉萎缩。骨骼肌蛋白质水解包括 4 种主要途径,即激活泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)、自噬-溶酶体系统(autophagy-lysosomal system, ALS)、钙蛋白酶和天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(caspase)介导的细胞凋亡^[51-52]。脓毒症时,肌纤维中过度积累的 ROS 将通过以下途径加速蛋白质水解:① 上调骨骼肌中肌肉环指蛋白 1(muscle-specific RING finger protein 1, MuRF1)和肌肉萎缩 F 盒蛋白(muscle atrophy F-box, MAFbx)的表达,它们是 UPS 中关键的限速酶,可激活肌纤维中蛋白质泛素化^[53]。② 促进 ALS 关键自噬蛋白的表达,从而加剧肌纤维自噬^[54]。③ 直接激活 caspase-3 切割肌动蛋白复合物,生成肌动蛋白单体和片段,随后通过 UPS 降解;caspase-3 还可以通过线粒体相关凋亡途径诱导肌纤维凋亡^[53]。④ 抑制钙 ATP 酶的活性,减少 Ca²⁺ 外排和氧化损伤兰尼碱受体 1(ryanodine receptor 1, RyR1),导致肌质网 Ca²⁺ 泄漏,这两种途径可共同引发肌纤维钙超载^[55],胞质中的 Ca²⁺ 进一步激活钙蛋白酶和 caspase-3,从而加剧蛋白质水解^[56]。这些机制共同构成 SAW 中肌萎缩的分子基础,其中 ROS 作为上游调控中心,可通过多靶点作用促进骨骼

肌蛋白净降解。因此,减少 ROS 蓄积(如线粒体靶向抗氧化剂)可能成为治疗 SAW 的关键策略。

1.4 线粒体钙稳态紊乱:在 SAW 的发病机制中,线粒体中 Ca^{2+} 稳态失衡是介导骨骼肌功能障碍的不可忽视的环节。线粒体钙单向转运体复合物(mitochondrial calcium uniporter, MCU)的核心调控亚基是线粒体钙摄取蛋白 1(mitochondrial calcium uptake 1, MICU1),它通过钙敏感性门控机制精细调节线粒体 Ca^{2+} 摄取。在生理状态下, MICU1 与 MCU 形成功能性复合物,在胞质低 Ca^{2+} 浓度时可抑制 MCU 通道开放,从而阻止线粒体 Ca^{2+} 内流;而在胞质高 Ca^{2+} 浓度时可解除抑制,促进 Ca^{2+} 内流,激活 TCA 循环关键脱氢酶,从而维持 OXPHOS 效率^[57]。然而,在脓毒症状态下,骨骼肌 MICU1 表达下调^[40], MICU1 与 MCU 蛋白比例被破坏,线粒体 Ca^{2+} 摄取阈值下降,引发 Ca^{2+} 摄取失控^[39],影响线粒体正常生理功能。目前针对 SAW 中肌纤维 Ca^{2+} 调控网络(包括胞质-肌质网-线粒体钙循环)的研究在呼吸肌群仍存在空白,特别是肌质网钙释放通道(如 RyR)与线粒体 Ca^{2+} 摄取的协同失调机制亟待阐明。

1.5 线粒体触发肌纤维损伤:在 SAW 的病理进程中,线粒体作为关键调控枢纽,可触发肌纤维凋亡、焦亡、铁死亡和铜死亡。^①如前所述,肌纤维胞质中 ROS 和 Ca^{2+} 水平升高,导致线粒体膜通透性增加^[58],使细胞色素 C 释放,同时激活 caspase-3^[20],从而引发肌纤维凋亡;^②肌纤维中消皮素 D(gasdermin D, GSDMD)的表达显著上调,可介导肌纤维炎症性焦亡^[59]; ^③线粒体嵴消失和外膜断裂,细胞核大小正常但缺乏染色质凝聚,这种变化是铁依赖性脂质过氧化反应引起的,表明肌纤维存在铁死亡^[21, 41]; ^④肌纤维中铜蓄积导致线粒体抗氧化酶活性降低和肌纤维过度自噬^[60]。然而, SAW 中除肌纤维凋亡外,其他 3 种程序性死亡方式目前研究较少,有待进一步探究。

2 调节线粒体功能与 SAW 的治疗

目前,通过调节线粒体功能改善 SAW 的研究主要聚焦

于抑制线粒体氧化应激、调整营养支持结构、补充肌肉间充质干细胞和有氧运动训练 4 个方面,具体干预措施和机制见表 2。这些干预措施在基础研究中具有改善 MitQC 失衡、OXPHOS 受损和氧化应激加剧的潜力,为治疗 SAW 提供了重要的理论依据。

2.1 抑制过度的氧化应激与 SAW 的治疗:氧化应激是 SAW 线粒体功能障碍的研究热点。研究表明,多种靶向抗氧化剂,如 SS-31^[18, 34]、甲磺酸米托醌^[32]和 MitoTEMPOL^[33],可通过调控线粒体氧化应激发挥作用。这些药物可直接抑制线粒体 ROS 的过度产生,改善 ETC 功能,促进 ATP 合成,最终延缓 SAW 的病理进程。此外,山茛菪碱预处理也被证实具有抑制氧化应激的作用^[22],不仅可有效降低脓毒症骨骼肌中 ROS 水平,还能够上调内源性抗氧化物质(如 Nrf2、HO-1)的表达,改善 SAW 的病理进程。白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)可能是氧化应激的关键上游调控分子,基因敲除脓毒症模型 IL-6 可显著缓解 SAW^[38],这些抗氧化途径为临床治疗提供了新的思路。但是,现有证据主要来源于基础研究,其临床转化面临诸多挑战,包括最佳药物干预时机(如是否在未明确 SAW 诊断的情况下采取预防治疗)、在脓毒症急性期还是恢复期干预、个体化剂量方案、药物长期安全性评估等关键问题。

2.2 调整营养策略与 SAW 的治疗:在满足脓毒症患者充分营养需求的情况下,调整营养配比可能是 SAW 患者获益的重要策略。生酮饮食作为一种高脂肪、低碳水化合物的营养方案,可以直接调控细胞信号通路,改善脓毒症骨骼肌线粒体功能,并激活肌肉再生相关信号分子,从而改善 SAW 的病理进程^[62]。此外,全脂乳蛋白粉作为具有显著生物活性的营养制剂,可以通过调节线粒体氧化应激反应发挥作用^[37]。虽然这两种营养干预方案在调节 SAW 线粒体功能中展现出巨大潜力,但其临床应用的优化配比、长期安全性及确切机制仍需进一步研究。

2.3 补充肌肉间充质干细胞与 SAW 的治疗:肌肉间充质

表 2 通过调节线粒体功能机制改善 SAW 的具体措施

治疗措施	动物模型	骨骼肌肌群	调节线粒体功能的机制
抑制过度的氧化应激			
SS-31	腹腔注射 CS 小鼠	趾长伸肌	骨骼肌异常线粒体数量下降 ^[18]
	CLP 小鼠	膈肌	增加 ATP 生成率,抑制 ROS 产生 ^[34]
甲磺酸米托醌	CLP 小鼠	膈肌	增加 ATP 生成,抑制 ROS 产生 ^[32]
MitoTEMPOL	CLP 小鼠	膈肌	增加 ATP 生成率,抑制 ROS 产生 ^[33]
山茛菪碱预处理	CLP 小鼠	膈肌	降低 ROS 水平,增加 Nrf2 和 HO-1 水平,降低 MDA 水平 ^[22]
IL-6 敲除	CLP 小鼠	趾长伸肌	促进 PGC-1 α 表达,抑制 ROS 产生 ^[38]
给予全脂乳蛋白粉	皮下注射 LPS 小鼠	腓肠肌	抑制 ROS 产生,增加 SOD、CAT 和 GSH-Px 水平,抑制 MDA 水平 ^[37]
补充肌肉间充质干细胞	CLP 小鼠	胫骨前肌	改善肌卫星细胞线粒体膜电位、抗氧化反应、mtDNA 损伤 ^[61]
其他措施			
法尼基转移酶抑制剂	CLP 小鼠	比目鱼肌、腓肠肌	增加线粒体面积和数量,降低血浆 mtDNA 水平 ^[43]
低分子肝素预处理	颈内静脉注射 LPS+机械通气小鼠	膈肌	减轻线粒体损伤,降低 MDA 水平 ^[20]

注:SAW 为脓毒症获得性肌无力,SS-31、MitoTEMPOL 为靶向抗氧化剂,CS 为盲肠浆液,CLP 为盲肠结扎穿孔术,ATP 为三磷酸腺苷,ROS 为活性氧,Nrf2 为核因子 E2 相关因子 2,HO-1 为血红素加氧酶-1,MDA 为丙二醛,IL-6 为白细胞介素-6,PGC-1 α 为过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助激活因子 1 α , LPS 为脂多糖, SOD 为超氧化物歧化酶, CAT 为过氧化氢酶, GSH-Px 为谷胱甘肽过氧化物酶, mtDNA 为线粒体 DNA

干细胞在脓毒症状态下未能幸免,也表现出线粒体 OXPHOS 受损和 ROS 大量蓄积^[45],这种损伤在急性期尤为显著,表现为线粒体质量急剧下降和残余细胞器代偿性过度活化^[63]。研究证实,补充肌肉间充质干细胞可通过修复肌卫星细胞的 mtDNA 损伤、恢复 MMP、增强抗氧化防御能力等途径,改善 SAW^[61]。

2.4 其他 SAW 的治疗措施:法尼基转移酶抑制剂在烧伤模型中可显著预防线粒体形态异常^[64];在 SAW 治疗中,法尼基转移酶抑制剂可通过改善线粒体结构完整性,从而降低脓毒症血浆 mtDNA 水平,最终减轻脓症患者持续的炎症反应对骨骼肌的损伤^[43]。低分子肝素预处理也被证实可通过减轻线粒体损伤,改善 SAW 的病理进程^[20]。然而,这些干预措施的具体分子靶点、最佳给药方案、介入时机及安全性仍有待进一步研究。

3 总结与展望

近年来,随着对线粒体功能障碍在脓毒症多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)中作用的不断研究发现,SAW 的核心病理过程与骨骼肌 Mitochondrial Quality Control (Mitochondrial Quality Control, Mitochondrial Quality Control, Mitochondrial Quality Control)失衡、OXPHOS 受损、氧化应激加剧、钙稳态紊乱和线粒体作为上游分子介导的肌纤维损伤紧密相关。这些发现提示,功能障碍的线粒体可能是 SAW 发生发展的上游调控枢纽。尽管多种途径,如增加营养中脂肪与蛋白质比例、补充肌肉间充质干细胞,可以通过抑制氧化应激改善 SAW,但其在临床转化方面仍面临重大挑战。目前这些研究仍局限于动物实验,且动物模型制备方法多样,样本量小,山莨菪碱和低分子肝素是在未明确 SAW 的情况下使用,对脓毒症患者是否进行预防性 SAW 的药物疗法及其安全性和长期不良反应仍有待进一步探究。另外,这些干预措施的剂量和疗程及针对不同肌群的特异性响应仍需更多证据指导临床治疗。未来需要开展多中心、大样本临床试验进行系统验证,以明确其疗效、不良反应和成本效益比,为 SAW 的精准治疗提供循证依据。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] International Forum of Acute Care Trialists. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193 (3): 259-272. DOI: 10.1164/rccm.201504-0781OC.
- [3] Litell JM, Guirgis F, Driver B, et al. Most emergency department patients meeting sepsis criteria are not diagnosed with sepsis at discharge [J]. *Acad Emerg Med*, 2021, 28 (7): 745-752. DOI: 10.1111/acem.14265.
- [4] Prescott HC, Angus DC. Enhancing recovery from sepsis: a review [J]. *JAMA*, 2018, 319 (1): 62-75. DOI: 10.1001/jama.2017.17687.
- [5] Shankar-Hari M, Ambler M, Mahalingasivam V, et al. Evidence for a causal link between sepsis and long-term mortality: a systematic review of epidemiologic studies [J]. *Crit Care*, 2016, 20: 101. DOI: 10.1186/s13054-016-1276-7.
- [6] ATS Committee on ICU-acquired Weakness in Adults, American Thoracic Society. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the diagnosis of intensive care unit-acquired weakness in adults [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190 (12): 1437-1446. DOI: 10.1164/rccm.201411-2011ST.
- [7] 陈惠瑶, 李杏崧, 周立新, 等. 脓毒症患者合并 ICU 获得性肌无力的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2025, 37 (1): 87-91. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220216-00142.
- [8] Lee Y, Park HK, Kim WY, et al. Muscle mass depletion associated with poor outcome of sepsis in the emergency department [J]. *Ann Nutr Metab*, 2018, 72 (4): 336-344. DOI: 10.1159/000488994.
- [9] Zhang JJ, Huang YC, Chen YS, et al. Impact of muscle mass on survival in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Nutr Metab*, 2021, 77 (6): 330-336. DOI: 10.1159/000519642.
- [10] Yoshihara I, Kondo Y, Okamoto K, et al. Sepsis-associated muscle wasting: a comprehensive review from bench to bedside [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (5): 5040. DOI: 10.3390/ijms24055040.
- [11] Jung B, Moury PH, Mahul M, et al. Diaphragmatic dysfunction in patients with ICU-acquired weakness and its impact on extubation failure [J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42 (5): 853-861. DOI: 10.1007/s00134-015-4125-2.
- [12] Huang DQ, Li Y, Guo YQ, et al. Elevated levels of S100A8 and S100A9 exacerbate muscle mitochondrial fragmentation in sepsis-induced muscle atrophy [J]. *Commun Biol*, 2025, 8 (1): 338. DOI: 10.1038/s42003-025-07654-3.
- [13] Oh HJ, Kim JH, Kim HR, et al. The impact of sarcopenia on short-term and long-term mortality in patients with septic shock [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2022, 13 (4): 2054-2063. DOI: 10.1002/jcsm.12995.
- [14] Li QJ, Shang N, Yang TC, et al. Predictive nomogram for in-hospital mortality among older patients with intra-abdominal sepsis incorporating skeletal muscle mass [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2023, 35 (11): 2593-2601. DOI: 10.1007/s40520-023-02544-2.
- [15] Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit [J]. *Clin Nutr*, 2019, 38 (1): 48-79. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.037.
- [16] Occhiali E, Urli M, Pressat-Laffouilhère T, et al. Dynamic metabolic changes measured by indirect calorimetry during the early phase of septic shock: a prospective observational pilot study [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2022, 76 (5): 693-697. DOI: 10.1038/s41430-021-01012-2.
- [17] Preau S, Ambler M, Sigurta A, et al. Protein recycling and limb muscle recovery after critical illness in slow- and fast-twitch limb muscle [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2019, 316 (5): R584-R593. DOI: 10.1152/ajpregu.00221.2018.
- [18] Kingren MS, Keeble AR, Galvan-Lara AM, et al. Post-sepsis chronic muscle weakness can be prevented by pharmacological protection of mitochondria [J]. *Mol Med*, 2024, 30 (1): 221. DOI: 10.1186/s10020-024-00982-w.
- [19] Pierre A, Bourel C, Favory R, et al. Sepsis-like energy deficit is not sufficient to induce early muscle fiber atrophy and mitochondrial dysfunction in a murine sepsis model [J]. *Biology (Basel)*, 2023, 12 (4): 529. DOI: 10.3390/biology12040529.
- [20] Li LF, Yu CC, Huang HY, et al. Suppression of hypoxia-inducible factor 1 α by low-molecular-weight heparin mitigates ventilation-induced diaphragm dysfunction in a murine endotoxemia model [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (4): 1702. DOI: 10.3390/ijms22041702.
- [21] Sheng ZY, Yu ZH, Wang M, et al. Targeting STAT6 to mitigate sepsis-induced muscle atrophy and weakness: modulation of mitochondrial dysfunction, ferroptosis, and CH13L1-mediated satellite cell loss [J]. *Biochem Biophys Res*, 2023, 37: 101608. DOI: 10.1016/j.bbrep.2023.101608.
- [22] Wang YR, Chu Y, Dai HK, et al. Protective role of pretreatment with Anisodamine against sepsis-induced diaphragm atrophy via inhibiting JAK2/STAT3 pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 133: 112133. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.112133.
- [23] Oliveira TS, Santos AT, Andrade CBV, et al. Sepsis disrupts mitochondrial function and diaphragm morphology [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 704044. DOI: 10.3389/fphys.2021.704044.
- [24] Leduc-Gaudet JP, Miguez K, Cefis M, et al. Autophagy ablation in skeletal muscles worsens sepsis-induced muscle wasting, impairs whole-body metabolism, and decreases survival [J]. *iScience*, 2023, 26 (8): 107475. DOI: 10.1016/j.isci.2023.107475.
- [25] Duceau B, Blatzer M, Bardon J, et al. Using a multiomics approach to unravel a septic shock specific signature in skeletal muscle [J]. *Sci Rep*, 2022, 12 (1): 18776. DOI: 10.1038/s41598-022-23544-8.

- [26] Owen AM, Patel SP, Smith JD, et al. Chronic muscle weakness and mitochondrial dysfunction in the absence of sustained atrophy in a preclinical sepsis model [J]. *Elife*, 2019, 8: e49920. DOI: 10.7554/eLife.49920.
- [27] Bloise FF, Santos AT, de Brito J, et al. Sepsis impairs thyroid hormone signaling and mitochondrial function in the mouse diaphragm [J]. *Thyroid*, 2020, 30 (7): 1079–1090. DOI: 10.1089/thy.2019.0124.
- [28] 王刚, 段剑锋, 曹科, 等. 抑制 3 型脱碘酶表达能通过上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α 改善脓毒症骨骼肌线粒体功能 [J]. *中华危重病急救医学*, 2024, 36 (8): 841–847. DOI: 10.3760/cma.jcn121430–20231121–01003.
- [29] Boeno FP, Roesch LFW, Efron PA, et al. Proteomic profiling of hindlimb skeletal muscle disuse in a murine model of sepsis [J]. *Crit Care Explor*, 2024, 6 (8): e1144. DOI: 10.1097/CCE.0000000000001144.
- [30] Sedraoui S, Leduc-Gaudet JP, Mayaki D, et al. Lack of compensatory mitophagy in skeletal muscles during sepsis [J]. *J Physiol*, 2024, 602 (12): 2823–2838. DOI: 10.1113/JP286216.
- [31] 徐璐. SIRT3 介导大鼠骨骼肌线粒体自噬调控脓毒症致肌萎缩的机制研究 [D]. 遵义: 遵义医科大学, 2022.
- [32] Supinski GS, Schroder EA, Wang L, et al. Mitoquinone mesylate (MitoQ) prevents sepsis-induced diaphragm dysfunction [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2021, 131 (2): 778–787. DOI: 10.1152/jappphysiol.01053.2020.
- [33] Supinski GS, Wang L, Schroder EA, et al. MitoTEMPOL, a mitochondrial targeted antioxidant, prevents sepsis-induced diaphragm dysfunction [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2020, 319 (2): L228–L238. DOI: 10.1152/ajplung.00473.2019.
- [34] Supinski GS, Wang L, Schroder EA, et al. SS31, a mitochondrially targeted antioxidant, prevents sepsis-induced reductions in diaphragm strength and endurance [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2020, 128 (3): 463–472. DOI: 10.1152/jappphysiol.00240.2019.
- [35] Leduc-Gaudet JP, Mayaki D, Reynaud O, et al. Parkin overexpression attenuates sepsis-induced muscle wasting [J]. *Cells*, 2020, 9 (6): 1454. DOI: 10.3390/cells9061454.
- [36] Aggarwal S, Singh V, Chakraborty A, et al. Skeletal muscle mitochondrial dysfunction mediated by *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing transcription factor MvfR: reversing effects with anti-MvfR and mitochondrial-targeted compounds [J]. *mBio*, 2024, 15 (7): e0129224. DOI: 10.1128/mbio.01292–24.
- [37] Li N, Lan JY, Yang JJ, et al. Whole milk protein powder separated by low-temperature nanofiltration membrane administration alleviates sepsis-induced myopathy [J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2024, 21 (1): 85. DOI: 10.1186/s12986–024–00862–4.
- [38] Yang B, Yang XM, Sun XR, et al. IL-6 deficiency attenuates skeletal muscle atrophy by inhibiting mitochondrial ROS production through the upregulation of PGC-1 α in septic mice [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 9148246. DOI: 10.1155/2022/9148246.
- [39] Li XX, Sun BW, Li J, et al. Sepsis leads to impaired mitochondrial calcium uptake and skeletal muscle weakness by reducing the micu1 : mcu protein ratio [J]. *Shock*, 2023, 60 (5): 698–706. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002221.
- [40] 李学欣, 吴松林, 关发升, 等. 线粒体钙摄取蛋白 1 表达下降导致脓毒症小鼠骨骼肌功能障碍 [J]. *四川大学学报 (医学版)*, 2023, 54 (3): 552–557. DOI: 10.12182/20230560102.
- [41] 李福星, 王舒, 周仪华, 等. 信号转导与转录激活因子 6 通过调控铁死亡介导脓毒症小鼠骨骼肌细胞损伤 [J]. *中华危重病急救医学*, 2023, 35 (8): 813–817. DOI: 10.3760/cma.jcn121430–20230312–00170.
- [42] Wu Y, Yao YM, Lu ZQ. Mitochondrial quality control mechanisms as potential therapeutic targets in sepsis-induced multiple organ failure [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2019, 97 (4): 451–462. DOI: 10.1007/s00109–019–01756–2.
- [43] Tsuji D, Nakazawa H, Yoroze T, et al. Protective effects of farnesyltransferase inhibitor on sepsis-induced morphological aberrations of mitochondria in muscle and increased circulating mitochondrial DNA levels in mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 556: 93–98. DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.03.141.
- [44] Li Y, Zhang HH, Yu CJ, et al. New insights into mitochondria in health and diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25 (18): 9975. DOI: 10.3390/ijms25189975.
- [45] Schmitt RE, Dasgupta A, Arneson-Wissink PC, et al. Muscle stem cells contribute to long-term tissue repletion following surgical sepsis [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2023, 14 (3): 1424–1440. DOI: 10.1002/jcsm.13214.
- [46] Peruchi BB, Petronilho F, Rojas HA, et al. Skeletal muscle electron transport chain dysfunction after sepsis in rats [J]. *J Surg Res*, 2011, 167 (2): e333–e338. DOI: 10.1016/j.jss.2010.11.893.
- [47] Liu H, Zhuang HX, Feng D. Quality control of mitochondrial nucleoids [J]. *Trends Cell Biol*, 2025: S0962–8924(25)00039–X. DOI: 10.1016/j.tcb.2025.02.005.
- [48] Mercola J. Reductive stress and mitochondrial dysfunction: the hidden link in chronic disease [J]. *Free Radic Biol Med*, 2025, 233: 118–131. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2025.03.029.
- [49] Liu YK, Wang DF, Li TY, et al. Melatonin: a potential adjuvant therapy for septic myopathy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 158: 114209. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.114209.
- [50] Talarmin H, Derbré F, Lefevre-Orfila L, et al. The diaphragm is better protected from oxidative stress than hindlimb skeletal muscle during CLP-induced sepsis [J]. *Redox Rep*, 2017, 22 (5): 218–226. DOI: 10.1080/13510002.2016.1223793.
- [51] Haberecht-Müller S, Krüger E, Fielitz J. Out of control: the role of the ubiquitin proteasome system in skeletal muscle during inflammation [J]. *Biomolecules*, 2021, 11 (9): 1327. DOI: 10.3390/biom11091327.
- [52] Ma WJ, Cai Y, Shen YT, et al. HDAC4 knockdown alleviates denervation-induced muscle atrophy by inhibiting myogenin-dependent atrogenes activation [J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 663384. DOI: 10.3389/fncel.2021.663384.
- [53] Powers SK, Morton AB, Ahn B, et al. Redox control of skeletal muscle atrophy [J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, 98: 208–217. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.021.
- [54] Smuder AJ, Sollanek KJ, Nelson WB, et al. Crosstalk between autophagy and oxidative stress regulates proteolysis in the diaphragm during mechanical ventilation [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 115: 179–190. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.11.025.
- [55] Balboa E, Saavedra-Leiva F, Cea LA, et al. Sepsis-induced channelopathy in skeletal muscles is associated with expression of non-selective channels [J]. *Shock*, 2018, 49 (2): 221–228. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000916.
- [56] Whidden MA, Smuder AJ, Wu M, et al. Oxidative stress is required for mechanical ventilation-induced protease activation in the diaphragm [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2010, 108 (5): 1376–1382. DOI: 10.1152/jappphysiol.00098.2010.
- [57] Roman B, Mastoor Y, Sun JH, et al. MICU3 regulates mitochondrial calcium and cardiac hypertrophy [J]. *Circ Res*, 2024, 135 (1): 26–40. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.123.324026.
- [58] Powers SK, Smuder AJ, Criswell DS. Mechanistic links between oxidative stress and disuse muscle atrophy [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 15 (9): 2519–2528. DOI: 10.1089/ars.2011.3973.
- [59] 王德琼, 周喆, 张黎, 等. GSDMD 通过激活 caspase-9–caspase-3 凋亡信号通路参与脓毒症相关获得性衰弱 [J]. *中国病理生理杂志*, 2023, 39 (4): 694–704. DOI: 10.3969/j.issn.1000–4718.2023.04.015.
- [60] Yang LY, Xie LY, Li M, et al. Potential relationship between cuproptosis and sepsis-acquired weakness: an intermediate role for mitochondria [J]. *Front Physiol*, 2025, 16: 1520669. DOI: 10.3389/fphys.2025.1520669.
- [61] Rocheteau P, Chatre L, Briand D, et al. Sepsis induces long-term metabolic and mitochondrial muscle stem cell dysfunction amenable by mesenchymal stem cell therapy [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 10145. DOI: 10.1038/ncomms10145.
- [62] Miao YM, Xie LY, Chen SL, et al. Ketogenic diet in treating sepsis-related acquired weakness: is it friend or foe? [J]. *Front Nutr*, 2024, 11: 1484856. DOI: 10.3389/fnut.2024.1484856.
- [63] Chatre L, Verdonk F, Rocheteau P, et al. A novel paradigm links mitochondrial dysfunction with muscle stem cell impairment in sepsis [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863 (10 Pt B): 2546–2553. DOI: 10.1016/j.bbadis.2017.04.019.
- [64] Nakazawa H, Ikeda K, Shinozaki S, et al. Burn-induced muscle metabolic derangements and mitochondrial dysfunction are associated with activation of HIF-1 α and mTORC1: role of protein farnesylation [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 6618. DOI: 10.1038/s41598–017–07011–3.

(收稿日期: 2025–07–24)
(本文编辑: 孙茜 马英)